

Т.А. Борисова¹, М.В. Беседина¹, Н.С. Зайцева¹, О.В. Зайцева¹, Л.Г. Тиликина²,
Е.А. Ионова², Е.Р. Рагимова², Е.В. Ефимова²

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

¹Кафедра педиатрии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, ²ГБУЗ «ДГКБ Св. Владимира ДЗМ», Москва

Статья посвящена особенностям клинических проявлений герпетической и цитомегаловирусной внутриутробных инфекций (ВУИ) у детей первых месяцев жизни, выявлению их частоты у госпитализированных в соматическое грудное отделение и выработке лечебной тактики. Проанализированы истории болезни 1275 детей, из них 22 обследованы на наличие ВУИ вирусологическими, серологическими и молекулярно-генетическим методами. Клиника ВУИ неспецифична, ведущие синдромы – судорожный (при герпетической ВУИ) и желтуха. Среди госпитализированных за год дети с данными ВУИ составили 1,3%. Необходимо обследование на ВУИ всех детей с неясным диагнозом,отягощенным антенатальным анамнезом, судорожным синдромом, изменениями уровня трансаминаз. Частота выявления ВУИ при этом составила 77,3%. Отработана и рекомендована лечебная тактика.

Ключевые слова: грудные дети, внутриутробные инфекции, диагностика, лечебная тактика.

Article is devoted to the peculiarities of clinical manifestations of herpes and cytomegalovirus intrauterine infection (IUI) in children during the first months of life, revealing the incidence rate in patients, hospitalized to somatic pediatric unit and development of treatment policy. The case histories of 1,275 children were analyzed, 22 of them were examined for the IUI by means of virological, serological and molecular genetic methods. Clinical manifestations of IUI are not specific, the leading syndromes are convulsive disorders (on the background of HSV IUI) and jaundice. Children with this type of infection accounted for 1,3% of the total number of children admitted per year. It is essential to make an IUI screening in children with an unclear diagnosis, burdened antenatal history, convulsive disorders and changes in transaminase levels. The detection frequency of IUI in this case amounted to 77,3%. Tried and tested treatment strategy is recommended.

Key words: babies, pre-natal infections, diagnostics, medical tactics.

Внутриутробные инфекции (ВУИ) являются частой причиной госпитализации новорожденных и детей грудного возраста. Несмотря на улучшение диагностики данной патологии [1–3], в т.ч. у беременных женщин, частота поступления детей с недиагностированными ВУИ и их исходами остается высокой. Причиной этого могут являться неспецифическое проявление инфекционного процесса у женщин во время беременности, латентное и субклиническое течение заболевания, а также полиморфизм неспецифической клинической картины у детей первых месяцев жизни [4–6]. Поэтому поиск возможностей улучшения диагностики и оптимизация тактики лечения, а, следовательно, и профилактика неблагоприятных исходов при ВУИ [7, 8] являются по-прежнему актуальными.

Целями настоящего исследования явились: 1) изучение особенностей манифестации герпетической и цитомегаловирусной ВУИ у детей первых месяцев жизни; 2) выявление частоты острых герпетической и цитомегаловирусной ВУИ среди госпитализированных в соматическое грудное отделение с койками для новорожденных; 3) выработка лечебной тактики у детей с герпетической и цитомегаловирусной ВУИ.

Материалы и методы исследования

Проанализированы истории болезни 1275 детей неонатального и грудного возраста, поступивших в отделение для детей первого года жизни ДГКБ Св. Владимира в 2012 г., из них 22 ребенка обследованы на наличие герпетической и цитомегаловирусной ВУИ. Из 22 обследо-

Контактная информация:

Борисова Татьяна Леонидовна – к.м.н., доц. каф. педиатрии
ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ
Адрес: Россия, 127473 г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1
Тел.: (499) 268-82-12, E-mail: teremok-13otd@yandex.ru
Статья поступила 17.12.13, принята к печати 24.09.14.

ванных 17 детей были новорожденными, 5 детей – старше 1 месяца.

Поводом для обследования явились: 1) отягощенный антенатальный анамнез (инфекционные заболевания женщины, немотивированные подъемы температуры, субфебрилитет без явных катаральных явлений, рецидивирующий генитальный и/или лабиальный герпес до и во время беременности, особенности течения беременности в III триместре); 2) трудности в трактовке клинической картины заболевания; 3) несоответствие клинической картины и результатов дополнительных обследований.

Исследование проводили вирусологическим (метод культуры клеток и непрямая реакция иммунофлюоресценции – НРИФ), серологическим (иммуноферментный анализ – ИФА и НРИФ), молекулярно-генетическим (ПЦР) методами на наличие инфекций, вызываемых цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусами простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов. Обследование новорожденных и их матерей проводили одновременно. При обследовании детей старше 1 месяца обследование матери проводили при выявленных изменениях у ребенка и необходимости для их трактовки материнских результатов. У большинства обследованных материалом для исследования была венозная кровь, у нескольких пациентов – ликвор, слюна и моча. Анализ на ВУИ проводили в ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи». Анализ на ВУИ считали положительным при: 1) выявлении специфических IgM-антител (IgM-АТ) в диагностическом титре к выявляемым инфекциям у ребенка; 2) высоком титре IgG-антител (IgG-АТ) у ребенка по сравнению с уровнем IgG-АТ к возбудителю у матери; 3) выявлении антигенов (АГ) возбудителя в крови и ликворе у ребенка; 4) нарастании титра IgG-АТ к возбудителю у ребенка в динамике; 5) наличии репродукции вируса в культуре клеток; 6) выявлении возбудителя в слюне и моче в сочетании с диагностическими титрами АТ к возбудителю.

Наличие АГ возбудителя в культуре клеток крови при отсутствии репликации трактовали индивидуально с учетом клинической картины и данных дополнительного обследования у ребенка.

Результаты и их обсуждение

Из 22 обследованных детей ВУИ лабораторно подтверждена у 17 – 77,3% (13 новорожденных и 4 ребенка грудного возраста), что составило 1,3% среди всех госпитализированных за год.

Ведущими клиническими синдромами при госпитализации детей были: желтуха конъюнкционного характера (9 детей) и судорожный синдром (8 детей). Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (синдром срыгивания с отсутствием прибавки веса) отмечены у 2 детей, синдром угнетения ЦНС – у 2 детей, кожные высыпания – у одного ребенка, мочевого синдрома в виде лейкоцитурии – у одного ребенка.

Герпетическая инфекция диагностирована у 9 детей (8 новорожденных и один ребенок грудного возраста).

По результатам обследования церебральная форма острой герпетической инфекции выявля-

на у 2 новорожденных детей: у них обнаружены АГ ВПГ методом ПЦР в ликворе, IgM-АТ, репродукция вируса в культуре клеток. Ведущим клиническим синдромом у них являлся судорожный синдром: при поступлении отмечен у одного ребенка, у второго ребенка с отсутствием прибавки массы тела, синдромом угнетения ЦНС клонико-тонические судороги развились через 2 дня после госпитализации, в отделении у обоих диагностирован менингоэнцефалит. В этих случаях в антенатальном анамнезе отмечалась лихорадка неясной этиологии в конце беременности у одной матери, рецидивирующий генитальный герпес до беременности – у одной матери.

При проведении дополнительного обследования у детей с острой герпетической инфекцией при нейросонографии при поступлении отмечалось перивентрикулярное повышение эхогенности у одного ребенка в возрасте 24 дней и отсутствие изменений у второго ребенка в возрасте 19 дней. В дальнейшем у обоих отмечалась отрицательная динамика – нарастание дегенеративных изменений с формированием кистозной маляции.

У 7 детей результаты исследования на герпетическую инфекцию не могли трактоваться однозначно с точки зрения активности процесса. Однако наличие отягощенного анамнеза, судорог в сочетании с высокими титрами IgG-АТ, соответствующими материнским или превышающими их, и обнаружение АГ возбудителя в культуре клеток крови (даже при отсутствии репликации вирусов герпеса) заставило нас расценивать таких детей как переносящих или перенесших острую герпетическую инфекцию. В антенатальном анамнезе в этой группе отмечалось обострение генитального герпеса у 3 женщин, маловодие – у одной женщины. Ведущими клиническими синдромами у этих детей являлись: судорожный синдром (3 детей), синдром угнетения ЦНС (2 детей), гипербилирубинемия (один ребенок), буллезные изменения на коже (один ребенок).

Большинству (5 из 7) этих детей с наличием данных за текущий активный процесс был проведен курс лечения ацикловиром внутривенно, а после получения результатов повторного исследования (отсутствие нарастания титра специфических АТ, прекращение определения АГ вируса в культуре клеток крови) через 10 дней курс был завершен. Аргументом в пользу этого подхода к ведению больных мы считаем развитие тяжелых необратимых поражений ЦНС при позднем начале терапии.

Правильность выбранной тактики подтверждена результатами УЗИ в динамике. При первичном проведении дополнительного обследования у этих детей киста в сосудистом сплетении выявлена у 2 детей; повышение эхогенности вещества головного мозга с максимальными проявлениями в перивентрикулярных областях у 2 детей (с дальнейшей нормализацией); внутрижелудочковое кровоизлияние II степени, диффузные изменения головного мозга, преимущественно подкорковых ганглиев больше справа, у одного

ребенка; гипоплазия мозолистого тела у одного ребенка; невыраженная гепатомегалия у одного ребенка. При проведении динамического обследования отрицательных изменений не выявлено. Связь выявленных изменений и ВУИ вызывала в данных случаях сомнение. Однако отсутствие нарастания изменений, возможно, в связи с проведенными курсами специфической терапии, обосновывает целесообразность выбранного клинического подхода.

ЦМВ-инфекция (ЦМВИ) подтверждена у 7 детей (4 новорожденных и 3 ребенка грудного возраста). Острая ЦМВИ диагностирована у 2 новорожденных и одного ребенка грудного возраста выявлением IgM-АТ методом ИФА, АГ вируса в клетках крови и мочи методом НРИФ. Ведущим клиническим синдромом у них при поступлении являлся синдром срыгивания в сочетании с отсутствием прибавки массы тела (2 детей) и мочевого синдром (лейкоцитурия – у одного ребенка). Антенатальный анамнез у одного ребенка был отягощен выраженным многоводием, задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), что вместе с выявленным у него постнатально выпотом в полость перикарда послужило поводом для обследования; маловодие, ЗВУР в анамнезе и высокий уровень трансаминаз (АЛТ 298 Ед/л, АСТ 262 Ед/л) послужили основанием для обследования второго ребенка. В отделении у них диагностирован гастроэзофагеальный рефлюкс (связи возникновения которого с ВУИ нами не установлено), перинатальное поражение нервной системы смешанного генеза и у одного из них – гепатит с повышением уровня аминотрансфераз. У третьего ребенка диагностирован пиелонефрит и гепатит также с высокими значениями активности аминотрансфераз. При проведении УЗИ в этой подгруппе выявлена умеренная гепатомегалия у одного ребенка, диффузные изменения эхогенности головного мозга и паренхимы почек без отрицательной динамики также у одного ребенка.

У 2 новорожденных и 2 детей грудного возраста выявлен высокий титр IgG-АТ к ЦМВ (сопоставимый с уровнем у матери или выше), АГ ЦМВ в клетках крови методом НРИФ. Эти дети расценены нами, как имеющие признаки острой ЦМВИ, начавшейся, по-видимому, еще антенатально. Ведущим клиническим синдромом на момент поступления в отделение у всех 4 детей была желтуха. В отделении диагностированы конъюгационная желтуха затяжного течения у 3 детей и синдром холестаза у одного ребенка. При дополнительном обследовании на УЗИ у них выявлялась вуалированность структур мозга (2 детей) и лентикюлостриарная минерализирующая ангиопатия (один ребенок) без нарастания отрицательных изменений в динамике.

У одного новорожденного ребенка с судорожным синдромом выявлялась текущая микстинфекция: определялся высокий титр IgG-АТ к ЦМВ и АГ ЦМВ в клетках крови, а также высокий титр IgG-АТ к ВПГ. В антенатальном анам-

незе в этом наблюдении отмечался рецидивирующий генитальный герпес во время беременности у матери и угроза прерывания беременности, что обусловило необходимость назначения терапии ацикловиром. Исчезновение АГ ЦМВ из клеток крови при повторном исследовании и положительная клиническая динамика (купирование судорожного синдрома) позволили воздержаться от курса лечения нецитотектом.

В связи с выявленной острой герпетической инфекцией детям проводилось лечение: 2 детям с менингоэнцефалитом — ацикловир внутривенно № 21; 5 детям с высоким титром IgG-АТ и/или положительными АГ ВПГ в клетках крови — ацикловир внутривенно № 10 с повторным определением титров IgG-АТ и IgM-АТ, а также АГ вируса в клетках крови через 7 дней. У всех обследованных детей нарастание титров специфических IgG-АТ отсутствовало; после проведения курса лечения АГ ВПГ в клетках крови не определялся. У 2 детей к моменту получения результатов обследования и постановки диагноза клинических проявлений активности инфекционного процесса не было, поэтому специфическая химиотерапия герпетической инфекции не проводилась. Они получали лечение препаратом интерферона (Виферон № 10 ежедневно, затем 2 раза в неделю до 2 месяцев).

3 детям с IgM-маркерами острой ЦМВИ проводили этиотропную иммунотерапию специфическим анти-ЦМВ-иммуноглобулином – нецитотектом № 3, одному из них проведен повторный курс в связи с сохранением активности процесса (определение АГ ЦМВ в культуре клеток крови и повторное выявление IgM-АТ).

4 детям (2 новорожденным и 2 детям грудного возраста) с АГ ЦМВ в клетках крови при отсутствии репликации вируса проводили иммуномодулирующую терапию Вифероном по схеме до 2 месяцев. От назначения этиотропной иммунотерапии специфическим анти-ЦМВ иммуноглобулином для внутривенного введения в этих случаях было решено воздержаться в связи с высокими титрами специфических IgG-АТ у этих детей.

У детей с выявленной ВУИ мы проанализировали клиническую картину при выписке/переводе из отделения: у 2 детей, перенесших острый герпетический менингоэнцефалит, имелась клиника поражения нервной системы в виде судорожного синдрома, задержки психомоторного развития, синдрома двигательных нарушений. Для дальнейшего лечения дети были переведены в неврологический стационар.

Из группы детей с высоким титром IgG-АТ к ВПГ и наличием АГ вируса в культуре клеток 3 детей переведены в неврологическую больницу (2 ребенка с судорожным синдромом, один ребенок с пороком развития головного мозга – агенезия мозолистого тела). Выписаны домой с синдромом угнетения ЦНС 3 детей и один ребенок без неврологической симптоматики.

Среди детей, перенесших острую ЦМВ-инфекцию с IgM-маркерами, одному ребенку с

недостаточностью кардии IV степени проведена хирургическая коррекция – эзофагогастрофундопликация по Ниссену; двое детей, перенесшие гепатит, выписаны домой в стадии клинической ремиссии.

У детей с высоким титром IgG-АТ к ЦМВ и АГ ЦМВ в клетках крови поражение ЦНС в виде синдрома возбуждения при выписке отмечалось у двух и ЦМВ-гепатит в стадии ремиссии у одного ребенка. Один ребенок выписан домой без последствий перенесенного инфекционного процесса.

Ребенок с микстинфекцией выписан домой без клинических последствий перенесенных инфекционных процессов.

У 5 обследованных детей (4 новорожденных и один ребенок грудного возраста) внутриутробная герпетическая и ЦМВ-инфекции лабораторно не подтвердились. Ведущими клиническими синдромами при госпитализации детей были: желтуха (у 2 новорожденных детей и грудного ребенка) и судорожный синдром (у 2 новорожденных). У матери одного новорожденного ребенка с желтухой на 31–32-й неделе беременности было обострение лабиального герпеса, у остальных детей антенатальный анамнез не был отягощен данными, характерными и специфическими для ВУИ.

При проведении комплексного обследования в данной группе у детей с неонатальным судорожным синдромом выявлены синдром Блоха–Сульцбергера (заболевание наследственной природы, которое не связано с инфекционным заболеванием) в одном случае и поздний неонатальный сепсис, гнойный менингит, вызванный *Str. pneumoniae*, во втором. При дополнительном обследовании у детей с желтухой подтвержден ее конъюгационный характер на фоне морфофункциональной незрелости (МФН) у детей первого месяца жизни, у грудного ребенка выявлена обструктивная холангиопатия с атрезией внепеченочных желчных протоков, генез которой уточнить не удалось. У этих детей состояние здоровья на момент выписки определялось основным заболеванием, и у новорожденных с конъюгационной желтухой и МФН было лучше по сравнению с детьми, перенесшими ВУИ. У последних медленная прибавка массы тела, затяжное течение желтухи и упорный синдром

срыгивания могли быть связаны с влиянием перенесенной ВУИ.

У детей с выявленными маркерами ВУИ в настоящее время проводится обследование в катамнезе с определением уровней АТ к нейроспецифическим белкам как возможного индикатора глубины и степени поражения нервной системы ребенка.

Выводы

1. Клинические проявления ВУИ неспецифичны, что затрудняет диагностику.

2. Ведущими клиническими синдромами при ВУИ явились судорожный синдром (при герпетической инфекции) и синдром желтухи.

3. Частота выявления ВУИ при использованных критериях отбора для обследования в нашем исследовании составила 77,3%, среди всех госпитализированных за год дети с ВУИ составили 1,3%.

4. Для ранней диагностики ВУИ необходимо обследование всех детей с неясным диагнозом, а также детей с отягощенным антенатальным анамнезом, детей с судорожным синдромом, изменениями уровня трансаминаз.

5. В периоде новорожденности всегда и при необходимости на 2-м месяце жизни целесообразно обследовать на ВУИ пару мать–ребенок.

6. Для оценки динамики заболевания на фоне лечения, в неясных случаях целесообразно повторять обследование через 7–14 дней для определения дальнейшей тактики ведения ребенка.

7. При высоких титрах специфических IgG-АТ к возбудителю и наличии АГ вируса в культуре клеток крови при герпетической инфекции показано начало специфической химиотерапии даже при отсутствии репликации вируса, при ЦМВИ при отсутствии репликации вируса и сомнительной клинической картине от специфической иммунотерапии внутривенными иммуноглобулинами можно воздержаться.

8. При невозможности однозначной трактовки полученных результатов обследования на герпетическую инфекцию целесообразно расценивать ребенка как больного с текущим инфекционным процессом и начинать специфическую терапию.

Литература

1. Дегтярев Д.Н., Заплатников А.Л., Рюмина И.И. Врожденные и перинатальные инфекции. В кн.: Неонатология: Национальное руководство. Н.Н. Володин, ред. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2007: 656–672.
2. Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю., Чебуркина А.В. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика. Лечащий врач. 2005; 8 – URL: <http://www.Lvrach.ru/2005/08/> (дата обращения: 1.11.2013).
3. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Н.Н. Володин, ред. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002: 100 с.
4. Заплатников А.Л., Корнева М.Ю., Коровина Н.А. и др. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией.

5. Русский медицинский журнал. 2005; 13 (1): 45–47.
6. Практическое руководство по неонатологии. Г.В. Яцук, ред. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2008: 344 с.
7. Red Book. Report of the Commition on Infection Diseases. 29rd: American Academy of Pediatrics, 2010: 935 p.
8. Заплатников А.Л., Садова Н.В., Шипулина О.Ю. и др. Принципы диагностики и лечения внутриутробной цитомегаловирусной инфекции. Русский медицинский журнал. 2013; 2: 120–123.
9. Корнева М.Ю., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. и др. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2005; 2: 48–52.